

А.В. МАРОЧКОВ^{1,2}, А.Л. ЛИПНИЦКИЙ^{1,2}, И.А. КУПРЕЕВА¹,
О.В. ДОЗОРЦЕВА¹



ПОКАЗАТЕЛИ КОАГУЛЯЦИОННОГО РАВНОВЕСИЯ И АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Могилёвская областная клиническая больница¹, г. Могилёв,
Витебский государственный медицинский университет², г. Витебск,
Республика Беларусь

Цель. Определить изменения показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов у пациентов при лечении инфекции COVID-19.

Материал и методы. Проведено пилотное нерандомизированное проспективное клиническое исследование коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов у пациентов, которые поступали в отделения анестезиологии и реанимации с острым респираторным дистресс-синдромом с диагнозом COVID-19 (n=50). Из 50 пациентов 19 пациентов умерло, 31 пациент был переведен в терапевтические отделения. Исследование показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов проводилось однократно в 1-3 сутки от поступления пациента в стационар на анализаторе гемостаза ACL 10000 (Instrumentation Laboratory, США) и анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Республика Беларусь).

Результаты. У 45 (90%) пациентов с COVID-19 отмечалось существенное повышение активности фактора Виллебранда — 350 (244,5%; 480%). Статистически достоверных отличий в уровне активности фактора Виллебранда среди умерших и выживших выявлено не было: 450,0% (338,8%; 530,5%) у умерших пациентов и 342,0% (188,8%; 480,0%) у выживших. При уровне активности фактора Виллебранда до 250% летальность составила 8,3%, при уровне 250-400% — 31,3%, при уровне более 400% — 59,1%. Существенно выше нормальных значений у большинства пациентов были фибриноген (выше нормы у 68% пациентов, 4,63 (3,49; 5,87) г/л) и D-димеры (выше нормы у 88% пациентов, 0,73 (0,31; 1,4) мкг/мл). Антитромбин III был ниже нормы у 56% пациентов (82% (67,1%; 97,2%)). Степень агрегации тромбоцитов имела сильную прямую корреляцию с уровнем фактора Виллебранда: с индуктором АДФ 0,3 мкг/мл (R=0,71, p=0,003); АДФ 0,6 мкг/мл (R=0,74, p=0,0001); АДФ 1,25 мкг/мл (R=0,53, p=0,01).

Заключение. Анализ и оценка показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов должны быть неотъемлемыми компонентами при лечении пациентов с инфекцией COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, агрегация тромбоцитов, фактор Виллебранда, D-димеры, фибриноген, тромбоциты

Objective. To determine changes in coagulation balance and platelet aggregation in patient during the treatment of COVID-19 infection.

Methods. A pilot non-randomized prospective clinical study of coagulation balance and platelet aggregation in patients admitted to the intensive care unit with acute respiratory distress syndrome and the diagnosis of COVID-19 (n=50) was performed. Out of 50 patients, 19 patients died, 31 patients were transferred to the therapeutic department. The study of indicators of coagulation balance and platelet aggregation was carried out once in 1-3 days starting from the patient's admission to the hospital using coagulation analyzer ACL 10000 (Instrumentation Laboratory, USA) and platelet aggregation analyzer AP 2110 (ZAO "SOLAR", Republic of Belarus).

Results. In 45 (90%) patients with COVID-19, there is a significant increase of von Willebrand factor activity 350 (244.5; 480) %. There were no statistically significant differences in the level of von Willebrand factor activity among the deceased and surviving patients: 450.0 (338.8; 530.5) % in deceased patients and 342.0 (188.8; 480.0) % in survivors. At von Willebrand factor activity level of up to 250%, the mortality rate was 8.3%, at a level of 250-400% — 31.3%, at a level of more than 400% — 59.1%. Significantly above the normal range in most patients were fibrinogen (above normal in 68% of patients, 4.63 (3.49; 5.87) g/L) and D-dimers (above normal in 88% of patients, 0.73 (0.31; 1.4) g/ml). Antithrombin III was below normal in 56% of patients (82 (67.1; 97.2) %). The degree of platelet aggregation has a strong direct correlation with the von Willebrand factor level: with an ADP inducer 0.3 g/ml (R=0.71, p=0.003); ADP 0.6 g/ml (R=0.74, p=0.0001); ADP 1.25 g/ml (R=0.53, p=0.01).

Conclusion. Analysis and evaluation of coagulation balance and platelet aggregation should be an integral part in the treatment of patients with COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, platelet aggregation, von Willebrand factor, D-dimers, fibrinogen, platelets



Научная новизна статьи

Впервые была проведена оценка показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов при лечении инфекции COVID-19. Было установлено, что у 90% пациентов отмечается значительное повышение фактора Виллебранда – 350% (244,5%; 480%). Кроме повышения активности фактора Виллебранда у 56% пациентов отмечается снижение уровня антитромбина III, а у 88% и 68% – повышение D-димеров и фибриногена соответственно. Анализ и оценка показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов должны быть неотъемлемыми компонентами лечения пациентов с инфекцией COVID-19.

What this paper adds

For the first time, the indicators of coagulation balance and platelet aggregation have been assessed in the treatment of COVID-19 infection. It has been found that 90% of patients had the increased levels of von Willebrand factor (VWF) – 350 (244.5; 480)%. In addition to an increase of von Willebrand factor activity, 56% of patients show a reduction of antithrombin III levels, and 88% and 68% of patients have an increasing D-dimers and fibrinogen, respectively. Analysis and assessment of coagulation balance and platelet aggregation indicators should be integral components of the treatment of patients with COVID-19 infection.

Введение

Одним из основных синдромов инфекции COVID-19 является нарушение коагуляционного равновесия, которое может привести к кровотечению и тромбоцитопении или к преобладанию гиперкоагуляции и тромбозов [1, 2, 3, 4]. В связи с отсутствием однозначных выводов об эффективности этиологической медикаментозной терапии инфекции COVID-19, большое значение в лечении занимает поддержание коагуляционного равновесия, особенно у пациентов в критическом состоянии [5].

Наибольший интерес для врачей интенсивной терапии представляет изменение содержания фибриногена, D-димеров, фактора Виллебранда и др. Изменение уровня данных показателей может привести к дисбалансу между прокоагулянтными и антикоагулянтными факторами [6, 7]. Центральное место в изменении активности этих биомаркеров занимают их рецепторы и сигнальные пути на эндотелиальных клетках, тромбоцитах и эритроцитах. В настоящее время обсуждается, что изменение активности данных показателей коагуляционного равновесия происходит на различных стадиях прогрессирования заболевания. Так, на ранней стадии заболевания у пациентов чаще отмечаются высокие уровни фактора Виллебранда и фибриногена, тогда как высокий уровень D-димеров выявляется уже при прогрессировании и ухудшении состояния пациента до критического [6]. Ранее уже было отмечено, что четырехкратное превышение уровня D-димеров при поступлении пациента является сильным предиктором внутрибольничной летальности [8]. Широко обсуждается и большое влияние на коагуляционное равновесие при COVID-19 инфекции тромбоцитов [9]. Наряду с уровнем D-димеров, тромбоцитопения также связана с повышенным риском внутрибольничной летальности [10].

Таким образом, количество публикаций, описывающих нарушения коагуляционного рав-

новесия у пациентов с инфекцией COVID-19, значительно увеличивается [1, 2, 4, 7]. Однако по-прежнему отсутствуют исследования, где бы комплексно анализировались показатели коагуляционного равновесия совместно с активностью тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19.

Цель. Определить изменения показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов у пациентов при лечении инфекции COVID-19.

Материал и методы

Проведено пилотное нерандомизированное проспективное клиническое исследование, которое было одобрено комитетом по этике. В исследование было включено 50 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19.

Общая характеристика пациентов: 24 (48%) мужчины и 26 (52%) женщин, возраст 61 (52;70) год, масса тела 95 (83;109) кг, рост 168 (166;171) см, индекс массы тела 32,1 (28,3;38,5) кг/м² (Me (LQ; UQ)). Кроме основной патологии, у пациентов сопутствующими заболеваниями были следующие: у 24 пациентов (48%) – ИБС и артериальная гипертензия, у 12 (24%) – сахарный диабет 2 типа, у 6 пациентов (12%) – инфаркт мозга и 4 пациентов (8%) – тромбоэмболия легочной артерии.

Диагноз инфекции COVID-19 был подтвержден методом ОТ-ПЦР и (или) наличием специфических иммуноглобулинов М в плазме крови. При КТ органов грудной клетки были выявлены характерные патогномичные изменения: диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Все пациенты поступали в отделение анестезиологии и реанимации с умеренной или тяжелой степенью дыхательной недостаточности (согласно Берлинскому определению и классификации). 34 пациента получали респираторную аппаратную поддержку, 16 пациентов – высоко-

поточную оксигенотерапию (10-15 л/мин). Из 50 пациентов 19 пациентов умерло, 31 пациент был переведен в терапевтические отделения.

Всем пациентам проводилось лечение инфекции COVID-19 согласно действующим приказам Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Пациентам назначалась антикоагулянтная терапия (нефракционированный или низкомолекулярные гепарины), а также антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота, клопидогрель) по основному и сопутствующему заболеваниям.

Исследование показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов проводилось однократно в 1-3 сутки от поступления пациента в стационар. Забор крови проводили в вакуумные системы для забора проб венозной крови (Weihai Hongyu Medical Devices Co. Ltd., КНР). Для исследования показателей коагуляции был использован автоматический анализатор гемостаза ACL 10000 (Instrumentation Laboratory, USA). Исследовали следующие показатели: протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, активность протромбинового комплекса, плазминоген, антитромбин III (АТIII), D-димеры, активность фактора фон Виллебранда (ФВ).

Для исследования агрегации тромбоцитов был использован автоматический анализатор агрегации тромбоцитов AP 2110 (ЗАО «СОЛАР», Минск, Республика Беларусь). Всего было проведено исследование агрегации тромбоцитов у 30 пациентов. Принцип данного метода — это исследование процесса агрегации тромбоцитов, индуцируемого добавлением к богатой тромбоцитами исследуемой плазме стандартного количества агониста агрегации тромбоцитов (индуктора), который регистрируется фотометрически по падению оптической плотности [11]. Каждое обследование включало в себя изучение агрегации тромбоцитов пациента с тремя индукторами: аденозиндифосфатом (АДФ) в четырех концентрациях (0,3 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл), адреналином в двух концентрациях (2,5 мкМ и 5,0 мкМ) и коллагеном (2 мг/мл). По результатам исследования выстраивалась агрегатограмма и высчитывались следующие параметры агрегации: степень агрегации (%) — максимальный уровень относительного светопропускания плазмы после введения индуктора агрегации; время агрегации (с) — время, соответствующее максимальной степени агрегации с момента введения индуктора; скорость агрегации (%/мин) — изменение относительного светопро-

пускания плазмы после введения индуктора агрегации, измеряется на отрезке длиной 30 с (по оси абсцисс) от точки минимального светопропускания латентного периода агрегации.

Статистика

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Проверку данных на нормальность распределения проводили с использованием теста Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk Test). При нормальном распределении данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). В случае, если распределение в выборке отличалось от нормального, применяли методы описательной статистики: медиана (Me) и квартили (LQ; UQ). Для оценки значимости отличий двух зависимых выборок применяли критерий Вилкоксона парных сравнений (Wilcoxon Matched Pairs Test), трех и более зависимых выборок — ранговый дисперсионный анализ Фридмана с определением коэффициента конкордации Кендалла (Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance). Для оценки значимости отличий качественных признаков применяли критерий χ^2 (Chi-square test). Для оценки корреляции применяли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank, R). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У исследуемых пациентов получены следующие результаты показателей коагуляционного равновесия: АЧТВ было выше нормы у 50% пациентов (34,9 (29,4; 46,6) с); показатели протромбинового времени были выше нормы у 48% пациентов (16 (14,3; 18) с); показатели МНО были выше нормы у 54% пациентов (1,16 (1,06; 1,33)); у 21,1% пациентов активность протромбинового комплекса была ниже нормы (84,4% (73%; 100%)) и у 22,2% пациентов был ниже плазминоген (96,4% (82,9%; 108,0%)). Существенно выше нормальных значений у большинства пациентов были фибриноген (выше нормы у 68% пациентов, 4,63 (3,49; 5,87) г/л) и D-димеры (выше нормы у 88% пациентов, 0,73 (0,31; 1,4) мкг/мл). Антитромбин III был ниже нормы у 56% пациентов (82% (67,1%; 97,2%)). Показатели коагуляционного равновесия представлены в таблице 1.

Активность фактора Виллебранда была 350% (244,5%; 480%) (выше нормы у 45 (90%) пациентов). Статистически достоверных отличий в уровне активности фактора Вилле-

Таблица 1

Показатели коагуляционного равновесия у пациентов с инфекцией COVID-19					
Показатели	Референтные значения	n	Me (LQ; UQ), мин. – макс.	n (%), ниже реф. значения	n (%), выше реф. значения
ПВ, с	11,9–16,1	50	16 (14,3; 18), 12,7–40	0 (0)	24 (48)
АЧТВ, с	24,6–35	50	34,9 (29,4; 46,6), 25–175	0 (0)	25 (50)
МНО	0,85–1,15	50	1,16 (1,06; 1,33), 0,95–3,96	0 (0)	27 (54)
Активность ПК, %	70–130	38	84,4 (73; 100), 25,9–119	8 (21,1)	0 (0)
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	50	4,63 (3,49; 5,87), 1,97–8,27	1 (2)	34 (68)
Плазминоген, %	81,4–141	18	96,4 (82,9; 108,0), 24,3–132	4 (22,2)	0 (0)
АТ III, %	83–128	50	82 (67,1; 97,2), 21,2–143	28 (56)	3 (6)
D-димеры, мкг/мл	0–0,26	50	0,73 (0,31; 1,4), 0,18–8,97	–	44 (88)
ФВ, %	38–169,7	50	350 (244,5; 480), 113–889	0 (0)	45 (90)

бренда среди умерших и выживших выявлено не было: 450,0% (338,8%; 530,5%) у умерших пациентов и 342,0% (188,8%; 480,0%) у выживших, $p > 0,1$. Анализ зависимости количества летальных исходов от уровня фактора Виллебранда показал следующее. В зависимости от уровня активности фактора Виллебранда пациенты были распределены на 3 группы и летальность составила: при уровне ФВ до 250% – 8,3%, при уровне 250–400% – 31,3%, при уровне более 400% – 59,1% ($p = 0,004$ в сравнении с группой до 250%, Chi-square test). Выявлена обратная корреляция между исходом заболевания и уровнем активности фактора Виллебранда ($R = -0,3$; $p = 0,025$).

Нами получены следующие результаты исследования агрегации тромбоцитов (таблица 2).

При добавлении индуктора АДФ в минимальной концентрации (0,3 мкг/мл) скорость и время агрегации были выше референтных значений. При этом скорость агрегации с данной концентрацией индуктора была в норме. При индукции агрегации более высокими дозами АДФ (0,6, 1,25 и 2,5 мкг/мл) у пациентов с COVID-19 скорость, время и степень агрегации тромбоцитов были в пределах нормальных значений. Степень, время и скорость агрегации статистически достоверно отличались при применении четырех концентраций индуктора АДФ ($p < 0,0001$, Friedman ANOVA).

Таблица 2

Параметры агрегации тромбоцитов (Me (LQ; UQ))			
Индуктор	Степень агрегации (референтные значения), %	Время агрегации (референтные значения), с	Скорость агрегации (референтные значения), %/мин
АДФ, 0,3 мкг/мл	32,9 (14; 45,6)* (13–26)	98 (58; 143)* (66–102)	26,4 (9,2; 32)* (13–23)
АДФ, 0,6 мкг/мл	49,2 (29,4; 60,6)* (53–64)	107 (89; 192)* (360–540)	28,6 (20,4; 40,6)* (26–43)
АДФ, 1,25 мкг/мл	58,7 (44; 67,9)* (56–74)	170 (124,5; 211,5)* (420–540)	35,1 (27,5; 48,2)* (28–46)
АДФ, 2,5 мкг/мл	66,5 (47; 75,7)* (56–80)	209 (166; 268)* (480–540)	41,6 (34,4; 50,6)* (30–48)
Адреналин, 2,5 мкМ	42,9 (25,4; 57,5) (52,3–68,2)	452,5 (144,5; 589,5) (498–552)	15,4 (9,5; 23) (8,6–18,6)
Адреналин, 5,0 мкМ	47,2 (27,4; 66) (54–76)	463 (319; 589) (480–600)	14,4 (11,6; 23) (8,9–21)
Коллаген, 2 мг/мл	76,4 (71,2; 85,6) (46–78)	339,5 (303,5; 414,5) (300–570)	8,1 (4,9; 14,2) (2,0–9,0)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении показателей агрегатограммы между разными индукторами (Friedman ANOVA, Wilcoxon Matched Pairs Test).

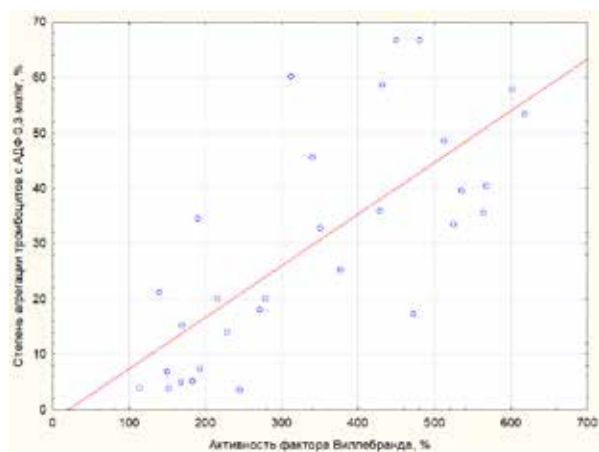


Рис. Корреляция между степенью агрегации тромбоцитов при применении индуктора АДФ 0,3 мкг/мл и уровнем активности фактора Виллебранда.

При применении индуктора адреналина скорость агрегации тромбоцитов и время были ниже нормальных значений. При этом скорость агрегации была в пределах нормы. При применении индуктора адреналина 2,5 мкМ степень агрегации тромбоцитов, время агрегации и скорость статистически достоверно не отличались от таковых при применении индуктора адреналина в дозе 5 мкМ ($p > 0,1$, Wilcoxon Matched Pairs Test).

Исследование агрегации тромбоцитов с помощью сильного индуктора коллагена в дозе 2 мг/мл показало выраженную однофазную необратимую агрегацию с высокой степенью — 76,4% (71,2%; 85,6%), которая происходила за 339,5 (303,5%; 414,5%) с.

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена умеренная положительная корреляция между степенью агрегации тромбоцитов и уровнем активности фактора Виллебранда при применении индуктора АДФ 0,3 мкг/мл ($R=0,71$, $p=0,003$); АДФ 0,6 мкг/мл ($R=0,74$, $p=0,0001$); АДФ 1,25 мкг/мл ($R=0,53$, $p=0,01$) (рис.). Также была выявлена умеренная положительная корреляция между уровнем активности фактора Виллебранда и временем агрегации тромбоцитов при применении индуктора АДФ 0,3 мкг/мл ($R=0,51$, $p=0,01$); АДФ 0,6 мкг/мл ($R=0,66$, $p=0,001$); АДФ 1,25 мкг/мл ($R=0,67$, $p=0,001$); АДФ 2,5 мкг/мл ($R=0,5$, $p=0,02$).

Обсуждение

В настоящее время исследований по комплексному изучению факторов коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов у пациентов с инфекцией COVID-19 не проводилось.

В патогенезе инфекции COVID-19 и вы-

званной ею дыхательной недостаточности большое внимание уделяется повреждению и дисфункции эндотелия легочных сосудов, которая вызывает нарушение регуляции перфузии и гипоксической вазоконстрикции [12]. Это приводит к гиперкоагуляции и нарастанию дыхательной недостаточности [7]. Обсуждается, что наибольшая роль в гиперкоагуляции при инфекции COVID-19 уделяется тромбоцитам, фибриногену и D-димерам. Это подтверждено обнаружением в альвеолярных капиллярах умерших от COVID-19 большого количества мегакариоцитов и тромбоцит-фибриновых тромбов [3].

На данный момент опубликованы результаты исследований о развитии гиперкоагуляции у пациентов с инфекцией COVID-19. Наиболее вероятный механизм — это прямое инфицирование эндотелиальных клеток вирусом SARS-CoV-2, что приводит к повреждению эндотелиальной поверхности в результате апоптоза или пироптоза. Субэндотелиальный матрикс, пытаясь восстановить повреждение, активирует тромбоциты, вызывая процесс агрегации с образованием тромбов [6, 7]. Если инфицирование эндотелия минимальное или не происходит, обширное воспаление тканей и склонность к нетозу, регуляция которого нарушается по мере прогрессирования инфекции COVID-19, могут привести к нарушению функции эндотелия и повышенной экспрессии молекул адгезии тромбоцитов [6, 9, 13]. При этом тромбообразование более интенсивно идет в мелких сосудах, где кровоток гораздо медленнее, чем в крупных артериях. На наш взгляд, решающая роль в этом процессе принадлежит фактору Виллебранда. Фактор Виллебранда играет важную роль в первичном гемостазе, обеспечивая адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке и дальнейшую их агрегацию, а также путем связывания с фактором VIII и его стабилизации. Ранее уже была показана связь фактора Виллебранда с тяжестью острого повреждения легких и летальностью пациентов с различной патологией [14].

В нашем исследовании у 68% пациентов с инфекцией COVID-19 наблюдалось повышение уровня фибриногена, у 88% — повышение уровня D-димеров, а у 56% — снижение уровня антитромбина III. Фибриноген и D-димеры могут связываться с рецепторами тромбоцитов с последующей активацией сигнальных путей. Это приводит к выделению активных молекул из альфа- и дельта-гранул тромбоцитов (фибронектин, P-селектин, фактор Виллебранда и др.) и активации тромбоцитов с их агрегацией и образованием тромба.

Повышение активности фактора Виллебранда у 90% пациентов (350% (244,5%; 480%)) свидетельствует о значительной активности эндотелия, вовлеченного в патологический процесс, происходящий на фоне системного воспалительного ответа в результате поражения организма инфекцией COVID-19, и о крайней нестабильности коагуляционного равновесия со всеми вытекающими патофизиологическими и клиническими последствиями. В нашем исследовании была выявлена статистически достоверная корреляция между исходом заболевания и уровнем активности фактора Виллебранда на 1-3 день от начала интенсивной терапии. Несомненно, данный вопрос требует дальнейшего более детального изучения и тщательного анализа для исследования уровня активности фактора Виллебранда в клинической практике для диагностики и лечения пациентов с инфекцией COVID-19.

В данном исследовании нами было продемонстрировано, что пациенты с инфекцией COVID-19, которым по основной и сопутствующей патологии назначались в комплексной интенсивной терапии антиагрегантные и антикоагулянтные лекарственные средства, имели гиперагрегацию тромбоцитов с минимальной дозой АДФ у пациентов с COVID-19. Этот факт может свидетельствовать о том, что минимальные дозы индуктора АДФ могут использоваться для исследования агрегации тромбоцитов у пациентов с COVID-19. При применении индуктора адреналина степень агрегации тромбоцитов была ниже нормальных значений, что, скорее всего, связано с введением пациентам антикоагулянтов в лечебных дозах. Применение индуктора коллагена вызывало агрегацию тромбоцитов с высокой степенью в сравнении с нормальными значениями, что может свидетельствовать о повреждении эндотелия и снижении его антитромботической активности [11].

Нами выявлена прямая корреляция между уровнем активности фактора Виллебранда и степенью агрегации тромбоцитов с индуктором АДФ. Этот факт еще раз демонстрирует тесную взаимосвязь данных факторов в обеспечении гиперкоагуляции и тромбообразовании.

Выводы

1. У 90% пациентов с инфекцией COVID-19 отмечается повышение активности фактора Виллебранда — 350% (244,5%; 480%) (максимальное значение — 889%). У пациентов с активностью фактора Виллебранда более 400% летальность составила 59,1%.

2. Среди других изученных показателей коагуляционного равновесия наиболее значи-

мыми являются изменения: повышение уровня фибриногена у 68% пациентов, повышение уровня D-димеров у 88%, снижение уровня антитромбина III у 56% пациентов.

3. У пациентов с инфекцией COVID-19 степень агрегации тромбоцитов имеет сильную прямую корреляцию с уровнем фактора Виллебранда: с индуктором АДФ 0,3 мкг/мл ($R=0,71$, $p=0,003$); АДФ 0,6 мкг/мл ($R=0,74$, $p=0,0001$); АДФ 1,25 мкг/мл ($R=0,53$, $p=0,01$).

4. Анализ и оценка показателей коагуляционного равновесия и агрегации тромбоцитов должны быть неотъемлемыми компонентами лабораторного контроля пациентов с инфекцией COVID-19.

Финансирование

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов или лабораторного оборудования и реактивов авторы не получали.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Могилёвской областной клинической больницы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Jul;18(7):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850
2. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020 Jun;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
3. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy [Internet]. Published online 2020 Apr 22. doi:10.1101/2020.04.19.20054262
4. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care.* 2020 Jun 18;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
5. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines [Electronic resource]. National Institutes of Health; 2020. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-syndrome-2019>

covid19treatmentguidelines.nih.gov/

6. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
7. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Sep;18(9):2103-09. doi: 10.1111/jth.14975
8. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324-29. doi: 10.1111/jth.14859
9. Koupenova M. Potential role of platelets in COVID-19: Implications for thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jun 21;4(5):737-40. doi: 10.1002/rth2.12397. eCollection 2020 Jul.
10. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1469-72. doi: 10.1111/jth.14848
11. Зубовская ЕТ, Юркевич ТЮ, Митрошенко ИВ, Демидова РН. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей. Минск, РБ: ПроняПлюс; 2018. 67 с.
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2329-30. doi: 10.1001/jama.2020.6825
13. Pitchford S, Pan D, Welch HC. Platelets in neutrophil recruitment to sites of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2017 Jan;24(1):23-31. doi: 10.1097/МОH.0000000000000297
14. Ware LB, Conner ER, Matthay MA. von Willebrand factor antigen is an independent marker of poor outcome in patients with early acute lung injury. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2325-31. doi: 10.1097/00003246-200112000-00016

REFERENCES

1. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, Pesenti A, Peyvandi F, Tripodi A. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1738-42. doi: 10.1111/jth.14850
2. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res*. 2020 Jun;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014
3. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS,

Адрес для корреспонденции

212016, Республика Беларусь,
г. Могилёв, ул. Бельницкого-Бирули, д. 12,
Могилёвская областная клиническая больница,
отделение по координации забора органов
и тканей для трансплантации,
тел.: +375 222 62-75-95,
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com,
Липницкий Артур Леонидович

Сведения об авторах

Марочков Алексей Викторович, д.м.н., профессор,
врач — анестезиолог-реаниматолог отделения ане-

Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from northern Italy [Internet]. Published online 2020 Apr 22. doi:10.1101/2020.04.19.20054262

4. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
5. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines [Electronic resource]. National Institutes of Health; 2020. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
6. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020 Jun 18;24(1):360. doi: 10.1186/s13054-020-03077-0
7. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Sep;18(9):2103-09. doi: 10.1111/jth.14975
8. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1324-29. doi: 10.1111/jth.14859
9. Koupenova M. Potential role of platelets in COVID-19: Implications for thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Jun 21;4(5):737-40. doi: 10.1002/rth2.12397. eCollection 2020 Jul.
10. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Jun;18(6):1469-72. doi: 10.1111/jth.14848
11. Zubovskaia ET, Iurkevich TIu, Mitroshenko IV, Demidova RN. Trombotsitarnaia agregatometriia v klinicheskoi praktike: posobie dlia vrachei. Minsk, RB: ProniaPlus; 2018. 67 p. (In Russ.)
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2329-30. doi: 10.1001/jama.2020.6825
13. Pitchford S, Pan D, Welch HC. Platelets in neutrophil recruitment to sites of inflammation. *Curr Opin Hematol*. 2017 Jan;24(1):23-31. doi: 10.1097/МОH.0000000000000297
14. Ware LB, Conner ER, Matthay MA. von Willebrand factor antigen is an independent marker of poor outcome in patients with early acute lung injury. *Crit Care Med*. 2001 Dec;29(12):2325-31. doi: 10.1097/00003246-200112000-00016

Address for correspondence

212016, Republic of Belarus,
Mogilev, Belynskii-Biruli Str., 12,
Mogilev Regional Clinical Hospital,
the Department for Coordination of Organ
and Tissue Collection for Transplantation,
tel.: +375 222 62-75-95,
e-mail: Lipnitski.al@gmail.com,
Lipnitski Artur L.

Information about the authors

Marochkov Alexey V., MD, Professor, Anesthesiologist
of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Mogilev

стезиологии и реанимации, Могилёвская областная клиническая больница, филиал кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Могилев, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

Липницкий Артур Леонидович, к.м.н., врач — анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением по координации забора органов и тканей для трансплантации, Могилёвская областная клиническая больница, филиал кафедр анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК и хирургии ФПК и ПК, Витебский государственный медицинский университет, г. Могилев, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

Купреева Ирина Алексеевна, заведующая централизованной лабораторией клинической биохимии, Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-5745-1203>

Дозорцева Ольга Владимировна, врач лабораторной диагностики централизованной лаборатории клинической биохимии, Могилёвская областная клиническая больница, г. Могилев, Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-9258-4514>

Информация о статье

Поступила 11 декабря 2020 г.

Принята в печать 2 августа 2021 г.

Доступна на сайте 1 сентября 2021 г.

Regional Clinical Hospital, the Branch of the Departments of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of the Faculty of the Advanced Training and Retraining and Surgery of the Faculty of the Advanced Training and Retraining of Vitebsk State Medical University, Mogilev, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-5092-8315>

Lipnitski A.L., PhD, Anesthesiologist, Head of the Department Coordination for Organ and Tissue Transplantation .Mogilev Regional Clinical Hospital, the Branch of the Departments of Anesthesiology and Resuscitation with a Course of the Faculty of the Advanced Training and Retraining and Surgery of the Faculty of the Advanced Training and Retraining of Vitebsk State Medical University, Mogilev, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-2556-4801>

Kupreyeva Irina A., Head of the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic Of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-5745-1203>

Dazortsava Olga V., Physician of Laboratory Diagnostics of the Centralized Laboratory of Clinical Biochemistry, Mogilev Regional Clinical Hospital, Mogilev, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-9258-4514>

Article history

Arrived: 11 December 2020

Accepted for publication: 2 August 2021

Available online: 1 September 2021